



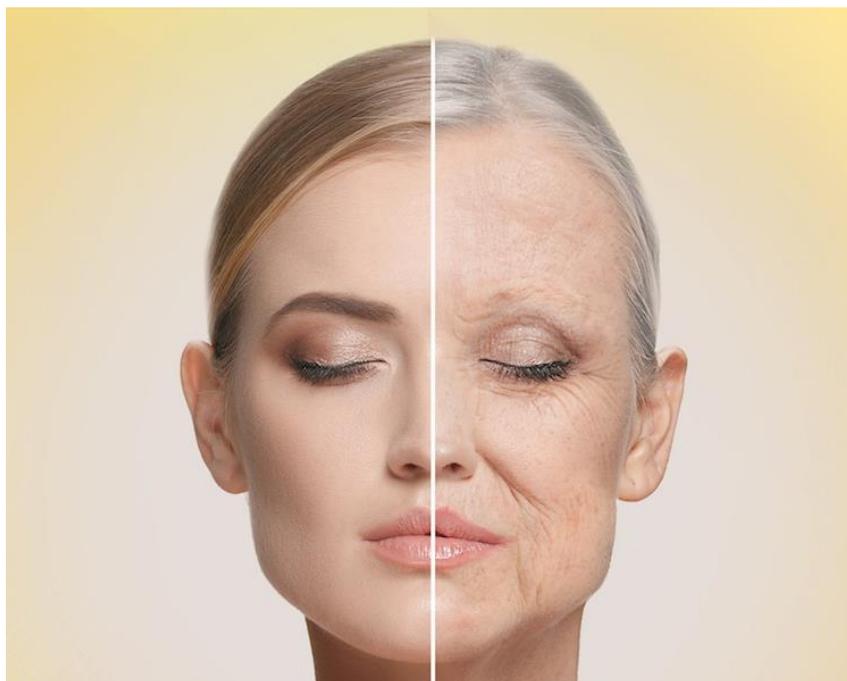
UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE FARMACIA

Trabajo fin de grado

# El consejo farmacéutico en el tratamiento del envejecimiento cutáneo

Marina Reina Villalba





UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE FARMACIA

Trabajo fin de grado

Grado en Farmacia

**El consejo farmacéutico sobre el envejecimiento  
cutáneo**

**Autor:** Marina Reina Villalba

**Tutora:** M<sup>a</sup> Ángeles de Rojas Álvarez

**Cotutora:** Carmen Delgado Sainz

Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica

Revisión Bibliográfica

Sevilla, 28 de junio de 2021

## RESUMEN

El envejecimiento cutáneo es un proceso fisiológico inevitable en nuestro organismo. Tanto factores intrínsecos como factores extrínsecos, especialmente la exposición a la radiación ultravioleta, contribuyen a la aparición de los signos del envejecimiento cutáneo. Estos factores dan lugar a cambios histológicos en las distintas capas de la piel resultando en los signos visibles característicos de una piel envejecida como las arrugas, falta de firmeza y elasticidad, sequedad cutánea e hiperpigmentaciones.

La gran mayoría de la población busca minimizar los signos del envejecimiento buscando una apariencia joven, y el papel del farmacéutico desde la oficina de farmacia es fundamental en el asesoramiento de su tratamiento. Para tratar el envejecimiento de la piel es imprescindible el uso de protectores solares, junto a la aplicación tópica de compuestos activos y mantener buenos hábitos saludables.

Dentro de los compuestos activos que se recomienda aplicar sobre la piel, se encuentran antioxidantes, despigmentantes, regeneradores de los componentes estructurales de la piel, y compuestos con actividad inhibidora de la neurotransmisión muscular.

**Palabras claves:** Envejecimiento cutáneo, compuestos activos antienvjecimiento, tratamiento, arrugas, flacidez.

## ABREVIATURAS

Abreviatura	Significado
AGE	Productos finales de glicosilación avanzada
AHA	Alfa hidroxiácidos
AP-1	Proteína activadora 1
CH	Colágeno hidrolizado
GAG	Glicosaminoglicanos
HA	Ácido hialurónico
HAS2	Hialuronano sintetasa 2
MED	Matriz extracelular dérmica
MMP	Metaloproteinasas
NMF	Factor hidratante natural
PG	Proteoglicanos
ROS	Especies reactivas de oxígeno
UDE	Unión dermoepidérmica
UV	Ultravioleta

# ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>5</b>
<b>1.1. Estructura de la piel.....</b>	<b>5</b>
1.1.1. Epidermis.....	5
1.1.2. Dermis.....	6
1.1.3. Hipodermis.....	7
<b>1.2. Envejecimiento cutáneo.....</b>	<b>7</b>
1.2.1. Mecanismos del envejecimiento cutáneo.....	8
1.2.1.1. Senescencia celular.....	8
1.2.1.2. Radicales libres de oxígeno.....	8
1.2.1.3. Glicosilación de proteínas dérmicas.....	9
1.2.1.4. Disminución de estrógenos.....	9
1.2.2. Cambios histológicos durante el envejecimiento cutáneo.....	9
1.2.2.1. Epidermis.....	9
1.2.2.1.1. Sistema pigmentario.....	9
1.2.2.2. Dermis.....	10
1.2.2.2.1. Colágeno.....	10
1.2.2.2.2. Fibras elásticas.....	11
1.2.2.2.3. Glicosaminoglicanos y proteoglicanos.....	12
1.2.2.3. Tabla resumen.....	12
1.2.3. Signos del envejecimiento cutáneo.....	13
1.2.3.1. Piel seca.....	13
1.2.3.2. Arrugas.....	14
1.2.3.3. Laxitud.....	14
1.2.3.4. Hiperpigmentación.....	15
<b>2. OBJETIVOS.....</b>	<b>16</b>

<b>3. METODOLOGÍA.....</b>	<b>16</b>
<b>4. RESULTADOS.....</b>	<b>17</b>
<b>4.1. Prevención del fotoenvejecimiento cutáneo.....</b>	<b>17</b>
4.1.1. Protectores solares tópicos.....	17
4.1.1.1. Tipos de filtros UV.....	18
4.1.2. Fotoprotección oral.....	19
<b>4.2. Aplicación tópica de activos antienvjecimiento.....</b>	<b>19</b>
4.2.1. Vitaminas.....	21
4.2.1.1. Vitamina A: Retinoides.....	21
4.2.1.2. Vitamina C.....	22
4.2.1.3. Vitamina E.....	23
4.2.1.4. Niacinamida.....	23
4.2.2. Componentes fisiológicos de la piel.....	24
4.2.2.1. Ácido hialurónico.....	24
4.2.2.2. Colágeno.....	24
4.2.2.3. Factor de crecimiento.....	25
4.2.2.4. Coenzima Q10.....	25
4.2.3. Compuestos de la naturaleza.....	26
4.2.3.1. Resveratrol.....	26
4.2.3.2. <i>Centella asiática</i> .....	27
4.2.3.3. <i>Panax ginseng</i> : ginseng rojo.....	27
4.2.3.4. Alfa hidroxiácidos.....	28
4.2.3.5. Ácido ferúlico.....	29
4.2.3.6. Ácido kójico.....	29
4.2.4. Efecto bótox: inhibidores de neurotransmisores.....	29
4.2.4.1 Argireline®.....	30

4.2.3.2. Antagonistas del receptor de la acetilcolina.....	30
4.2.3.3. <i>Leuphasyl</i> ®.....	30
<b>4.3. Recomendaciones sobre el envejecimiento cutáneo.....</b>	<b>30</b>
4.3.1. Recomendaciones dietéticas.....	31
4.3.2. Tabaco.....	32
4.3.3. Descanso nocturno.....	32
<b>5. CONCLUSIONES.....</b>	<b>33</b>
<b>6. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>35</b>

## ■ 1. INTRODUCCIÓN

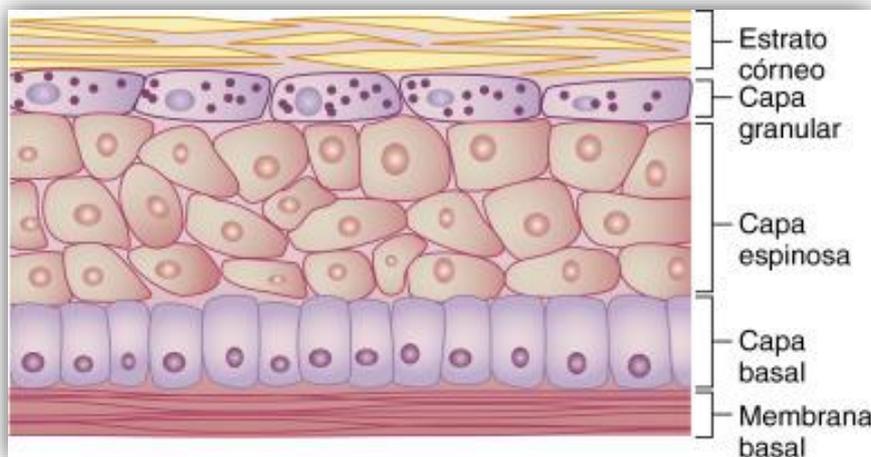
El envejecimiento es un proceso biológico inevitable de nuestro cuerpo. Al igual que todos los órganos, la piel envejece, pero este refleja de forma visible los signos del envejecimiento. Este hecho lleva a muchas personas hacia una preocupación que provoca una elevada inversión en cosméticos y productos farmacéuticos para tratar o prevenir los signos del envejecimiento cutáneo (Kazanci et al., 2017).

### ■ 1.1 Estructura de la piel

La piel es el órgano más extenso y pesado del cuerpo humano, cuya principal función es la protección, siendo la primera barrera contra agentes externos. Consta de 3 capas principales: una externa, llamada epidermis; una intermedia, dermis; y una interna denominada hipodermis (Herderson et al., 2020).

#### ■ 1.1.1) Epidermis

La epidermis es la capa de la piel más externa. Se encuentra estratificada en diferentes capas, de más externa a más interna: córnea, granulosa, espinosa y basal (figura 1).



**Figura 1:** Estratificación de la epidermis (Goldman et al., 2017).

La epidermis está formada fundamentalmente por queratinocitos en continua renovación, que pasan gradualmente desde la capa basal hasta el estrato córneo por diferenciación celular. Los queratinocitos contienen principalmente queratina y melanosomas, vacuolas de melanina

sintetizadas por melanocitos y transferidas a los queratinocitos en división. La melanina es un pigmento que protege frente al daño por la radiación solar (Goldman et al., 2017).

La diferenciación celular comienza en la capa basal, donde residen los queratinocitos proliferantes, los cuales a medida que se dividen, van desplazándose hacia la superficie de la piel y pierden su capacidad de división. En la siguiente capa forman el estrato espinoso, caracterizado por la presencia de numerosas estructuras desmosómicas (uniones intercelulares proteicas). Progresivamente los queratinocitos se van aplanando y van componiendo la capa granulosa, así llamada por la presencia de abundantes gránulos queratohialinos. Estos gránulos están compuestos por profilagrina, proteína que se escinde en monómeros de filagrina. Por último, las células granulares sufren un proceso de destrucción del contenido celular, a excepción de la queratina y filagrina, componentes que se unen para formar macrofilamentos, convirtiéndose en células no viables llamadas corneocitos, y constituyendo el estrato más superficial, el estrato córneo (Goldman et al., 2017).

Los corneocitos se disponen como ladrillos inmersos en una matriz lipídica impermeable. Esta matriz está compuesta por ceramidas, colesterol y ácidos grasos libres (Spada et al., 2018). La matriz impermeable es una barrera cutánea que previene la pérdida transepidérmica de agua, ayudando así a mantener la hidratación de la piel. Los lípidos que constituyen esta matriz, se sintetizan en los queratinocitos, almacenándose en los denominados cuerpos lamelares, que son posteriormente exocitados a la matriz extracelular (Kim et al., 2020).

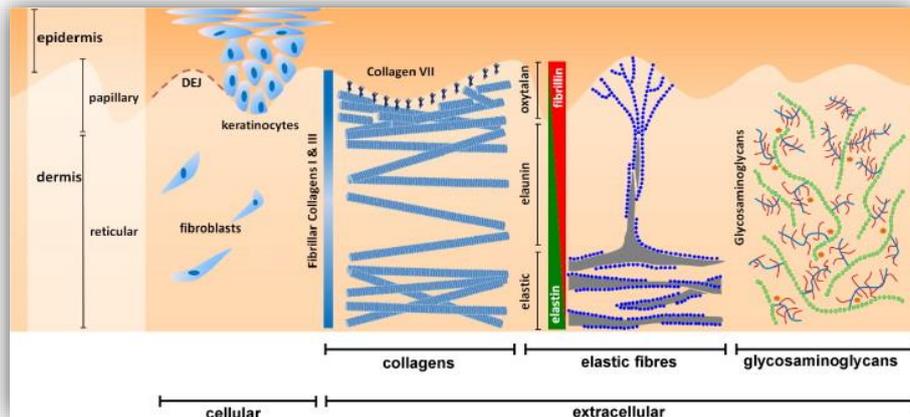
### **1.1.2) Dermis**

La dermis es la capa continua a la epidermis. Ambas capas se encuentran unidas por una unión dérmico-epidérmica (UDE) en la que los queratinocitos epidérmicos basales están fijados a una membrana basal rica en colágeno tipo IV mediante hemidesmosomas, y la dermis está anclada a esta membrana basal por fibrillas de colágeno VII y haces de microfibrillas ricas en fibrilina (Naylor et al., 2011).

A diferencia de la epidermis, la dermis es una capa inervada e irrigada por vasos sanguíneos. Histológicamente se puede dividir en dos regiones: región papilar y región reticular, siendo esta última la más profunda (Goldman et al., 2017).

Los fibroblastos, escasamente distribuidos, son las células responsables de sintetizar los componentes de matriz extracelular dérmica (MED). Esta matriz está compuesta por colágenos, fibras elásticas, proteoglicanos y glicosaminoglicanos (GAG) (Naylor et al., 2011). Los colágenos mayoritarios son el colágeno tipo I (80%), tipo III (15%) y tipo V (5%) (Haydont et al., 2019). El colágeno tipo I y III, son abundantes en la dermis papilar y reticular profunda. Por otro lado, la

distribución del colágeno VII se limita a las fibrillas de anclaje ubicadas en la UDE. Las microfibrillas de fibrilina orientadas perpendicularmente en la UDE se fusionan con fibras elásticas ricas en elastina en la dermis reticular. Finalmente, los proteoglicanos y GAG como el ácido hialurónico, se distribuyen por toda la dermis como se aprecia en la figura 2 (Naylor et al., 2011).



**Figura 2.** Ilustración de los componentes celulares y extracelulares de la piel joven (Naylor et al., 2011).

### 1.1.3 Hipodermis

La capa más profunda se denomina hipodermis. Constituida por adipocitos organizados en lobulillos. En la unión entre la dermis reticular y la hipodermis se produce una transición de un tejido conectivo dérmico fibroso a un tejido adiposo. Ambas capas están enlazadas por nervios y vasos sanguíneos, y por la continuidad de los folículos pilosos en crecimiento y glándulas sudoríparas (Goldman et al., 2017).

## 1.2. Envejecimiento cutáneo

El envejecimiento de la piel se puede clasificar en dos tipos: envejecimiento cutáneo intrínseco y extrínseco. El envejecimiento intrínseco o cronológico, es un proceso fisiológico innato que sucede con el paso del tiempo, por el contrario, el envejecimiento extrínseco, es causado por factores externos como la radiación ultravioleta (UV), la contaminación del aire, el tabaquismo y una mala nutrición. La exposición a la radiación UV es el factor principal del envejecimiento cutáneo extrínseco, conocido como fotoenvejecimiento (Zhang y Duan, 2018).

La piel refleja los signos del envejecimiento extrínseco, superpuestos a los signos del envejecimiento intrínseco (Kammeyer et al., 2015). Una piel delgada y seca, arrugas finas y atrofia dérmica gradual es el resultado del envejecimiento cutáneo intrínseco, sin embargo, el envejecimiento extrínseco se caracteriza por arrugas profundas, laxitud de la piel, hiperpigmentación y apariencia de textura rugosa (Zhang y Duan, 2018).

### **1.2.1) Mecanismos del envejecimiento cutáneo**

El envejecimiento cutáneo se debe a mecanismos causados por los factores intrínsecos y extrínsecos que actúan de forma sinérgica (Bonta et al., 2013). Es importante conocer los mecanismos causantes para poder progresar en la mejora de los métodos que retrasan o reducen el envejecimiento de la piel. El daño macromolecular causado por especies reactivas de oxígeno (ROS), una disminución de la capacidad de replicación y regeneración de las células (senescencia celular), y por tanto de la reparación de la piel, y una mayor degradación de la MED, son los mecanismos principales que producen el envejecimiento cutáneo (Kammeyer et al., 2015).

#### **1.2.1.1) Senescencia celular**

La capacidad de división de las células replicativas se reduce con el tiempo. En la piel, esto afecta especialmente a los queratinocitos, fibroblastos y melanocitos. Este proceso fisiológico se denomina senescencia celular. En la piel envejecida las células senescentes se encuentran en niveles más altos, lo que provoca un adelgazamiento de la capa cutánea epidérmica, y una disminución de la actividad de los fibroblastos dérmicos que sintetizan los componentes de la MED y la remodelan (Kammeyer et al., 2015).

#### **1.2.1.2) Radicales libres de oxígeno**

Las ROS juegan un papel importante tanto en el envejecimiento cutáneo intrínseco como en el envejecimiento cutáneo extrínseco. Los queratinocitos y los fibroblastos son las principales células productoras de ROS en la piel (Kammeyer et al., 2015). La acumulación de ROS causa daño al ADN, induce una respuesta inflamatoria de la piel, reduce las enzimas antioxidantes, activa a la proteína activadora1 (AP-1) la cual inhibe la síntesis de colágeno y aumenta las metaloproteinasas de la matriz (MMP) (Cao et al., 2020). Las MMP son enzimas que degradan los componentes estructurales de la MED. Los niveles MMP también se encuentran elevados en los fibroblastos senescentes, donde se reduce a la vez la expresión de los inhibidores de MMP (TIMP) (Kammeyer et al., 2015).

### **1.2.1.3) Glicosilación proteínas dérmicas**

Otro mecanismo que afecta al envejecimiento cutáneo es la acumulación de productos finales de glicosilación avanzada (AGE). Los AGE son el producto de una glicosilación no enzimática de las proteínas, afectando negativamente a la función de las proteínas de la dermis y favoreciendo el envejecimiento cutáneo (Cao et al., 2020).

### **1.2.1.4) Disminución de estrógenos**

Por último, destacar el papel de los estrógenos, hormonas que se unen a los fibroblastos ante un aumento de AP-1, que con su poder antioxidante, disminuyen los niveles de ROS, por lo que protegen la piel del envejecimiento mediado por el estrés oxidativo. Con la edad los niveles de estrógenos disminuyen, favoreciendo así el envejecimiento cutáneo (González-Guerra et al., 2017).

## **1.2.2) Cambios histológicos**

### **1.2.2.1) Epidermis**

En la piel intrínsecamente envejecida, los cambios histológicos más notables ocurren en el estrato basal, puesto que se ha evidenciado la disminución de la capacidad de proliferación de las células basales con el paso del tiempo. Por consiguiente, la epidermis se vuelve más delgada y no se repara. El área de contacto entre la dermis y la epidermis también disminuye, por tanto el suministro de nutrientes a la epidermis es menor, aportando así al debilitamiento de la epidermis y el consiguiente adelgazamiento (Zhang y Duan, 2018).

A diferencia de una epidermis más fina característica del envejecimiento intrínseco, la epidermis por el envejecimiento extrínseco, en particular, por la irradiación UV, engrosa. Principalmente, el estrato córneo se engrosa a causa de una disminución en la degradación de los desmosomas de los corneocitos (Zhang y Duan, 2018).

#### **1.2.2.1.1) Sistema pigmentario**

La melanina es el pigmento de la piel, y es producida por los melanocitos que se encuentran en el estrato basal de la epidermis y el bulbo de los folículos pilosos. La melanina es un pigmento fotoprotector, y su producción se induce ante la exposición a la irradiación UV (Rittí & Fisher, 2015).

Durante el envejecimiento intrínseco, se produce una reducción del 10% al 20% de la producción de melanina por década, aunque no está claro si esto se debe a una pérdida de melanocitos, una disminución de su actividad o ambos. Como resultado, la pigmentación de la piel disminuye con la edad (Rittié & Fisher, 2015).

En áreas expuestas al sol de forma prolongada, la pigmentación se vuelve desigual, a causa de un aumento de melanocitos en la capa basal. Esta pigmentación desigual es un signo distintivo de la piel fotoenvejecida. Las lesiones pigmentadas más comunes que aparecen en el fotoenvejecimiento son las denominadas manchas solares, efélides (pecas) y queratosis solar (Rittié & Fisher, 2015).

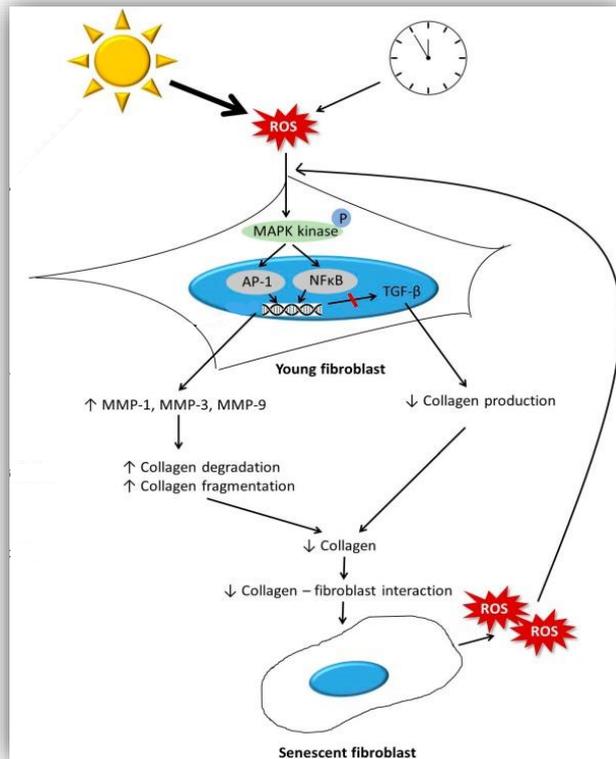
### **1.2.2.2) Dermis: componentes de la matriz extracelular**

La piel sufre los efectos del envejecimiento en todas sus capas y componentes, sin embargo, los cambios en la dermis, en particular, en la MED, son los más evidentes (Shin et al., 2019).

#### **1.2.2.2.1) Colágeno**

El colágeno es una de las proteínas mayoritarias de la piel, representando el 75% del peso seco de este órgano, por lo tanto los cambios de este componente tienen un papel fundamental en los signos del envejecimiento (Shin et al., 2019).

Las ROS generadas durante el envejecimiento tanto intrínseco como extrínseco, activan las proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK), que inducen a la proteína activadora 1 (AP-1) y al factor nuclear  $\kappa\beta$  (NF- $\kappa\beta$ ). Ambos factores aumentan la expresión de MMP, e inhiben al factor de crecimiento transformante  $\beta$  (TGF- $\beta$ ). El aumento de MMP conduce a la degradación del colágeno, mientras que la inhibición de TGF- $\beta$  conlleva una disminución de la síntesis de colágeno (Shin et al., 2019). El colágeno solo puede ser escindido por MMP-1 y luego degradado completamente por las MMP 2, 3 y 9. La acumulación de colágeno fragmentado inhibe la nueva síntesis de colágeno (neocolagénesis). La reducción de neocolagénesis también puede atribuirse a la disminución de la estimulación mecánica entre los fibroblastos y la MED (Kohl et al., 2011). Este hecho causa la reducción del tamaño de los fibroblastos y de su actividad (senescencia celular). Los fibroblastos senescentes producen una mayor cantidad de ROS, generando un ciclo que se autoperpetúa (Figura 3) (Shin et al., 2019).



**Figura 3.** Ilustración cambios del colágeno durante el envejecimiento de la piel (Shin et al., 2019).

### 1.2.2.2.2) Fibras elásticas

En el envejecimiento intrínseco, las fibras elásticas sufren cambios estructurales. La fibulina-5 es una proteína que interviene en la asociación de la tropoelastina (precursor de elastina), con las microfibrillas, para constituir las fibras elásticas. Sin embargo, hay evidencia de la disminución de la fibulina-5 en la piel envejecida (Al-Nuaimi et al., 2014). A este hecho hay que sumarle la senescencia de los fibroblastos (productores de las fibras elásticas) que se produce con el tiempo. Estos dos sucesos provocan una disminución de la síntesis de fibras elásticas. Además, las ROS producidas de forma innata, activan a las MMP que degradan estas fibras, aumentando su degradación (Shin et al., 2019).

A diferencia del envejecimiento intrínseco, el envejecimiento extrínseco se caracteriza por la acumulación de fibras elásticas degradadas en un proceso denominado “elastosis solar”. Estas fibras elásticas desorganizadas acumuladas, son fibras no funcionales, que generan un material de elastosis anormal en la dermis, causando una pérdida de elasticidad. El principal mecanismo responsable del aumento de la degradación de las fibras elásticas es la activación de las MMP, a través de las ROS que se producen por la exposición solar. Las MMP-2, 3, 9, 12 y 13 son las implicadas en la degradación de estas fibras, siendo la MMP-12, la proteasa más activa en la degradación de elastina (Al-Nuaimi et al., 2014).

En resumen, el número de fibras elásticas funcionales disminuye tanto en el envejecimiento intrínseco como extrínseco, con la diferencia de que en el envejecimiento extrínseco se acumulan fibras elásticas degradadas no funcionales. Esta disminución de fibras elásticas funcionales, se relaciona con la pérdida de elasticidad y la formación de arrugas (Al-Nuaimi et al., 2014).

### **1.2.2.3) Glicosaminoglicanos y proteoglicanos**

Los GAG son grandes polisacáridos lineales y un componente importante de la MED. Existen seis tipos: condroitín sulfato, dermatán sulfato, queratán sulfato, heparán sulfato, heparina y ácido hialurónico (HA). Excepto HA, los GAG contienen grupos sulfato y se unen a proteínas para formar los denominados proteoglicanos (PG). Los PG más abundantes de la piel son el versicano, decorina y biglicano. El HA, a diferencia, no forma parte de los PG y se une a las proteínas estructurales de la MED como la red de colágeno, desempeñando funciones de relleno y absorción de impactos. Las cadenas de GAG tienen funciones importantes en el mantenimiento del contenido de agua en la piel, en particular, el HA puede retener moléculas de agua de hasta 1000 veces su peso molecular (Shin et al., 2019).

En la piel intrínsecamente envejecida, no hay evidencia de cambio del HA dérmico. Por el contrario, el contenido de HA dérmico en la piel extrínsecamente envejecida aumenta, particularmente en las regiones de elastosis solar, a causa de la radiación UV principalmente. Al igual que la elastosis solar, este aumento de HA en la piel, puede ser el resultado de una acumulación anormal de proteínas no funcionales (Shin et al., 2019).

Los cambios en la cantidad de GAG sulfatados y PG varían según el tipo y su localización en la piel intrínsecamente envejecida. En cuanto a una piel extrínsecamente envejecida, los niveles de GAG aumentan, y los niveles de PG, difieren según el tipo, de forma que el versicano aumenta durante el envejecimiento cutáneo extrínseco, el biglicano no sufre cambios, pero la decorina disminuye en las regiones de elastosis solar (Shin et al., 2019).

El aumento de cualquier componente en la piel extrínsecamente envejecida parece ser el resultado de una acumulación anormal de proteínas no funcionales o de respuestas de recuperación compensatorias por daño acumulativo en el MED (Hun et al., 2016).

### **1.2.2.3) Tabla resumen**

Se ha realizado una tabla (Tabla 1) a modo resumen de los cambios histológicos que se producen en la piel durante el envejecimiento intrínseco y extrínseco.

Componentes	Envejecimiento intrínseco	Envejecimiento extrínseco
Epidermis	-Epidermis más delgada.	-Estrato córneo engrosado.
Melanocitos	-Disminución.	-Aumento desigual.
Colágeno	-Disminución de su producción. -Aumento de su degradación.	-Disminución de su producción. -Aumento de su degradación.
Fibras elásticas	-Disminución de su producción. -Aumento de su degradación.	-Acumulación anormal de fibras elásticas no funcionales en la región de elastosis solar.
Ácido hialurónico	-No hay evidencias de cambio.	-Aumento de cadenas de HA no funcionales en la región de elastosis solar.
Glicosaminoglicanos sulfatados	-Resultados diversos en función del tipo y localización en la piel.	-Aumento de cadenas de GAG no funcionales en la región de elastosis solar.
Proteoglicanos	-Resultados diversos en función de tipo y localización de la piel.	-Aumento de versicano. -Disminución de decorina en regiones de elastosis solar. -No hay evidencias de cambio en los niveles de biglicano.

**Tabla 1:** Recopilación cambios histológicos de la piel envejecida

### 1.2.3) Signos del envejecimiento de la piel

Los signos del envejecimiento de la piel difieren si los factores que los causan son intrínsecos o extrínsecos. De esta forma, se ha demostrado que una piel envejecida intrínsecamente se caracteriza por una piel seca y fina, a la vez que presenta arrugas finas. Sin embargo, una piel extrínsecamente envejecida presenta arrugas profundas, zonas hiperpigmentadas y laxitud (Zhang y Duan, 2018).

#### 1.2.3.1) Piel seca

La piel seca es un signo muy característico del envejecimiento de la piel. Este es un proceso multifactorial debido, principalmente, a una disminución de los lípidos del estrato córneo que conforman la barrera cutánea, y de la filagrina epidérmica (Baumann, 2007). Los

aminoácidos originados a partir de la proteólisis de la filagrina son constituyentes de los factores hidratantes naturales (NMF), que retienen el agua. Al disminuir la filagrina, se reduce el número de aminoácidos para la formación de NMF. De esta forma, el porcentaje de agua no retenida aumenta, y se disipa hacia el exterior, donde se encuentra alterada la barrera cutánea impermeable, dando como resultado una mayor pérdida de agua transepidérmica. También se ha demostrado una disminución de acuaporina 3 (proteína encargada del transporte de agua en la piel), en las pieles secas y envejecidas (Kim et al., 2020). Una piel seca favorece la aparición de arrugas, laxitud de la piel y una textura rugosa (Baumann, 2007).

### **1.2.3.2) Arrugas**

El desarrollo de arrugas es una consecuencia del envejecimiento de la piel, tanto intrínseco como extrínseco. Son especialmente causadas por el fotoenvejecimiento.

Las arrugas aparecen principalmente como resultado de la degradación de los componentes estructurales primarios de la MED, como el colágeno, la elastina y glicosaminoglicanos. Para prevenir la formación de arrugas, es necesario detener la degradación de estos componentes. Adicionalmente, se destaca la disminución de los niveles de colágeno IV en la base de las arrugas. Este hecho puede afectar negativamente a la estabilidad mecánica de la unión dermoepidérmica, aportando así a la formación de arrugas (Baumann, 2007).

Por otro lado, la deshidratación es una de las causas más comunes de aparición de finas arrugas, pero a la vez, son las más reversibles mediante el uso de hidratantes tópicos (Draelos, 2017).

Otra causa de aparición de arrugas es la repetición de movimientos faciales, que provocan que los fibroblastos que se hallan en la dermis se contraigan pero no se relajen posteriormente, de forma que la piel queda contraída generando esas arrugas de expresión (Martínez y Hernández, 2015).

### **1.2.3.3) Laxitud**

Las fibras elásticas son el principal componente que mantiene la elasticidad de la piel. Durante el envejecimiento cutáneo, los niveles funcionales de este componente estructural se reducen (Shin et al., 2019). La pérdida de fibras elásticas causa la disminución gradual de la elasticidad de la piel, conduciendo al fenómeno de laxitud o flacidez (Baumann, 2007).

Diversos estudios han evidenciado que el incremento de la degradación del colágeno (responsable de conferir fuerza y soporte a la piel) y la disminución de su biosíntesis también están involucrados en la aparición de la flacidez (Shin et al., 2019).

#### 1.2.3.4) Hiperpigmentación

El pigmento natural de la piel se denomina melanina, quien juega un papel importante en la protección de la piel frente a los rayos UV nocivos. Este pigmento se sintetiza en los melanocitos a partir de tirosina, gracias a la acción de la tirosinasa, enzima clave en la biosíntesis de melanina. La tirosinasa, posee en su sitio activo iones de cobre. La radiación UV actúa sobre los iones de cobre convirtiendo a la tirosinasa en una enzima más activa. De esta forma se acumula melanina en las células, dando como resultado hiperpigmentación (Saeedi et al., 2019).

El sol es el factor principal causante de la hiperpigmentaciones. Como lesiones pigmentadas más comunes en la piel fotoenvejecida se encuentran: lentigos actínicos ("manchas de la edad"), efélides (pecas) y queratosis actínica pigmentada (Rittié & Fisher, 2015). Las pecas (Figura 4 (A)) suelen ser pequeñas hiperpigmentaciones de color bronceado, sin embargo, los lentigos (Figura 4 (B)) suelen ser marrones, de tamaño algo mayor. Lentigos y pecas difieren en el número de melanocitos, de manera que, en pecas este número sigue siendo el mismo pero con mayor cantidad de melanina; mientras que, en lentigos aparece un mayor número de melanocitos (Kumari et al., 2018). En relación a la queratosis actínica pigmentada (Figura 4 (C)), esta se presentan como pápulas o placas escamosas, rugosas de color marrón o negro (Prieto y Marchiori, 2019).



**Figura 4.** Hiperpigmentaciones en pieles fotoenvejecidas: pecas (A), lentigos actínicos (B) (Kumari et al., 2018) y queratosis actínica pigmentada (C) (Prieto y Marchiori, 2019).

## ■ 2. OBJETIVOS

El envejecimiento de la piel es un hecho inevitable en el transcurso de la vida, y además resulta en signos visibles, que a la gran mayoría de las persona les preocupa. Una buena parte de la población busca una apariencia joven, y ello les lleva a buscar un tratamiento para prevenir o tratar los signos del envejecimiento cutáneo. Desde la oficina de farmacia, el principal tratamiento que se puede ofertar es el cuidado cosmetológico. Por ello, es importante conocer los principales y más actuales componentes que luchan o previenen esa preocupante piel envejecida.

De esta manera, el objetivo del presente trabajo es la realización de una revisión bibliográfica sobre el tratamiento del envejecimiento cutáneo, enfocado principalmente en la aplicación tópica de compuestos antienvjecimiento, desde un punto de vista del profesional farmacéutico en la oficina de farmacia. Además se realiza una revisión bibliográfica sobre el cuidado general de la salud, que indirectamente afecta al envejecimiento de la piel, como los buenos hábitos dietéticos, el tabaco y una buena higiene del sueño, siempre desde el punto de vista del consejo farmacéutico en la oficina de farmacia.

## ■ 3. METODOLOGÍA

En el presente trabajo se ha realizado una revisión bibliográfica, haciendo uso de la literatura científica actualmente disponible. La metodología utilizada en este trabajo para la búsqueda de información ha sido la utilización de la base de datos denominada Pubmed. A los artículos a los que no se podía acceder de forma directa desde Pubmed, se ha accedido mediante el catálogo de la biblioteca de la Universidad de Sevilla (FAMA). FAMA también se ha utilizado para la búsqueda de libros sobre la piel. Además, se ha hecho uso de Google Académico.

Las palabras claves utilizadas en la búsqueda de información fueron “estructura de la piel”, “skin aging”, “cosmetic care” “treatment anti-skin aging”, “antiaging”, “photoaging”, “antioxidants”, “wrinkles” y “diet and skin aging”. Además de los artículos obtenidos en esta búsqueda, también se revisaron los citados por dichos artículos que fueron de interés.

Durante la búsqueda de información, se descartaron todos los artículos publicados antes del año 2000, y se seleccionaron entre los disponibles los más recientes que contenían información de utilidad para la realización del presente trabajo.

## ■ 4. RESULTADOS

La salud y la belleza de la piel tienen una contribución importante en el bienestar general de los seres humanos. Los cosméticos antienvjecimiento se utilizan para mejorar la apariencia de una piel envejecida, favoreciendo así a la autopercepción, autoestima y calidad de vida de las personas (Silva et al., 2019).

El principal objetivo que se intenta conseguir tratando el envejecimiento cutáneo es disminuir los signos de la piel ya envejecida, o retrasar la aparición de estos signos (Kostyuk et al., 2017). Este se puede abordar desde diferentes perspectivas. La aplicación tópica de sustancias con una actividad biológica definida es útil en el tratamiento del envejecimiento cutáneo, gracias a la capacidad de actuar sobre los procesos moleculares involucrados en el envejecimiento de la piel (Silva et al., 2019). Por otro lado, teniendo en cuenta que el 80% del envejecimiento cutáneo, se debe a la radiación UV, como medida imprescindible se encuentra el uso de protectores solares (Shanbhag et al., 2019).

Además, los hábitos saludables son importantes en el tratamiento del envejecimiento cutáneo, desde hábitos alimenticios, hasta un buen descanso nocturno (Azcona., 2004).

Es importante conocer los deseos de los pacientes y orientarlos hacia la estrategia anti-envejecimiento más óptima. Para ello, se debe tener en cuenta factores como la edad, el estado de salud general, el tipo de piel, el estilo de vida y otros muchos, antes de seleccionar la estrategia más idónea. Se debe tener en cuenta que el efecto anti-envejecimiento deseado en la piel es un proceso continuo (Ganceviciene et al., 2012).

### ■ 4.1. Prevención del fotoenvejecimiento cutáneo

La protección frente al sol es la primera recomendación que debe de realizar el profesional farmacéutico desde la oficina de farmacia. La radiación UV proveniente del sol es la causa principal del envejecimiento cutáneo, y entre otras, de enfermedades como el cáncer de piel, por lo que no solo se busca un fin estético, también un bien para la salud. Por ello, es tan sumamente importante el consejo farmacéutico sobre la protección frente al sol (Azcona, 2004).

#### ■ 4.1.1) Protectores solares tópicos

Los protectores solares protegen de la radiación UV y están indicados para la prevención del daño cutáneo inducido por el sol. Los protectores solares poseen factores de protección primarios y secundarios. Los factores primarios son los filtros UV. Los factores secundarios

incluyen antioxidantes, osmolitos y enzimas reparadoras del ADN, que ayudan a disminuir el daño de la piel causada por la cascada fotoquímica que provoca la radiación UV solar (Gabros et al., 2020).

La radiación UV afecta en gran medida a la piel, provocando quemaduras, cáncer de piel y un envejecimiento prematuro y acelerado. La principal radiación UV que llega a la Tierra son las radiaciones UVB (290–320 nm) y UVA (320–400 nm). La radiación UVB es la radiación más eritematogena, provocando quemaduras solares. Sin embargo, la UVA penetra más profundamente en la dermis, afectando a los componentes de esta capa, siendo el factor predominante causante del fotoenvejecimiento (Lan et al., 2019). Según la FDA, los protectores solares se pueden considerar anti-envejecimiento aquellos con un SPF mayor de 15 (para UVB), y considerados de “amplio espectro”, es decir, que cubran las radiaciones UVB y UVA, por lo que deben de contener el logotipo de UVA en un círculo (Gabros et al., 2020).

El fotoprotector debe de ser el idóneo para el tipo de piel del paciente, su edad y lugar de uso. Además se aconseja el empleo diario de un cosmético fotoprotector, no sólo ante la exposición al sol (Azcona, 2004).

Para una correcta administración del protector solar, se debe aplicar una cantidad de 2 mg/cm<sup>2</sup>. Esta aplicación debe realizarse 15 minutos antes de la exposición a la radiación solar. Es conveniente aplicaciones posteriores cada 2 horas, particularmente después de una sudoración (Gabros et al., 2020).

#### **4.1.1.1) Tipos de filtros UV**

La FDA regula el protector solar como medicamento de venta libre. Actualmente, se enumeran 16 filtros UV, 14 filtros orgánicos y dos filtros inorgánicos (óxido de zinc y dióxido de titanio) (Gabros et al., 2020).

Los filtros UV orgánicos o químicos funcionan como barreras que absorben los rayos UV de alta energía. Los filtros solares químicos consisten en bloqueadores UVA y UVB. Dentro de los bloqueadores de UVB se enumeran: aminobenzoatos, cinamatos (octinoxato y cinoxato), salicilatos (homosalato y octisalato), octocrileno, ensulizol y derivados de alcanfor. Por otro lado, en la lista de bloqueadores de rayos UVA se encuentran: benzofenonas (oxibenzona, sulisobenzona y dioxibenzona), antranilatos, avobenxonas y ecamsuele. Estos últimos son necesarios para considerarse un protector solar de amplio espectro, y por tanto como cosmética anti-envejecimiento (Gabros et al., 2020).

Los protectores solares físicos consisten en barreras físicas que reflejan y dispersan la luz. Aquí se incluye el óxido de zinc y dióxido de titanio. Estos filtros solares representan la forma más segura y eficaz de proteger la piel (Gabros et al., 2020). Debido a su mecanismo de acción, tras la aplicación de estos protectores, aparece una fina capa blanca que los hacen cosméticamente menos atractivos (Gabros et al., 2020).

#### 4.1.2) Fotoprotección oral

Como método complementario a la fotoprotección tópica, se encuentra la fotoprotección oral. Se trata de preparados orales, generalmente cápsulas o comprimidos, que contienen diversos agentes activos que brindan protección contra la radiación UV, por lo que previenen el envejecimiento y la carcinogénesis inducida. Estos agentes se tratan de activos antioxidantes, antiinflamatorios e inmunomodulares. Entre estos activos orales se encuentran carotenoides como el licopeno, vitamina E, vitamina C, niacinamida, selenio, polifenoles del té verde (*Camellia sinensis*) o resveratrol (Parrado et al., 2018).

Con la fotoprotección oral toda la superficie de la piel está protegida sin verse afectada por el lavado, la transpiración o el frotamiento, como ocurre con la fotoprotección tópica, aunque conviene volver a destacar que es un método complementario, no un método sustitutivo de los protectores tópicos (Sondenheimer y Krutmann, 2018).

#### 4.2. Aplicación tópica de activos antienvjecimiento

Como se ha nombrado, la aplicación de activos antienvjecimiento es una de las principales estrategias frente al envejecimiento de la piel. Se va a exponer los activos más utilizados en cosméticos de venta libre (Tabla 2), donde el farmacéutico desde la oficina de farmacia puede ejercer el papel de un importante consejero para los pacientes que buscan tratar o retrasar la aparición de los signos del envejecimiento cutáneo.

	Activos antienvjecimiento	Acciones y propiedades
<b>Antioxidantes</b>	Vitamina C	Reducen daños causados por ROS del fotoenvjecimiento y envjecimiento intrínseco
	Vitamina E	
	Niacinamida	
	Coenzima Q10	
	Resveratrol	
	Ácido ferúlico	

<b>Despigmentantes</b>	Retinoides	Reducen hiperpigmentaciones
	Vitamina C	
	Vitamina E	
	Niacinamida	
	Resveratrol	
	Alfa hidroxiácidos	
	Ácido ferúlico	
	Ácido kójico	
<b>Hidratantes</b>	Retinoides	-Reducción visible arrugas por deshidratación. -Mejora textura piel.
	Niacinamida	
	Ácido hialurónico	
	Colágeno	
	Resveratrol	
	<i>Centella asiática</i>	
	<i>Panax ginseng</i>	
	Alfa hidroxiácidos	
<b>Renovadores del estrato córneo</b>	Retinoides	-Mejora textura de la piel.
	Alfa hidroxiácidos	
<b>Regeneradores del colágeno</b>	Retinoides	-Reducción visible de arrugas. -Mejora la firmeza de la piel.
	Vitamina C	
	Niacinamida	
	Factores de crecimiento	
	Coenzima Q10	
	Resveratrol	
	<i>Centella asiática</i>	
	<i>Panax ginseng</i>	
	Alfa hidroxiácidos	
	Ácido ferúlico	
<b>“Efecto botox”: inhibidores neurotransmisores</b>	Argireline®	Relajación muscular. Reducción visible arrugas
	Leuphasyl®	
	Vialox®	
	SYN-AKE®	

**Tabla 2:** Resumen de compuestos con actividad biológica sobre la piel.

#### **4.2.1) Vitaminas**

Las vitaminas son compuestos esenciales en numerosos procesos fisiológicos del cuerpo humano. La evidencia científica muestra que, además de su importancia a nivel fisiológico, varias vitaminas son beneficiosas para la prevención y tratamiento tópico del envejecimiento de la piel, tanto intrínseco como extrínseco (Manela-Azulay y Bagatin, 2009).

##### **4.2.1.1) Vitamina A: Retinoides**

La vitamina A fue la primera vitamina aprobada con efectos antienvjecimiento por la Administración de Alimentos y Medicamentos, y se considera una de las sustancias más eficientes frente al envejecimiento cutáneo (Zasada y Budzisz, 2019).

La vitamina A (retinol) y sus derivados se encuentran dentro de un grupo denominado retinoides. Entre sus derivados se incluyen formas naturales de la vitamina A como retinaldehído, tretinoína (ácido retinoico) y ésteres de retinol (acetato y palmitato de retinol), y compuestos sintéticos como la isotretinoína. Una vez aplicados los retinoides, todos se metabolizan hasta la forma activa tretinoína (ácido retinoico) para poder ejercer su función (Zasada y Budzisz, 2019). Como productos de venta libre que un profesional de oficina de farmacia pueda recomendar solo se encuentran los precursores del ácido retinoico: retinol, retinaldehído y ésteres de retinol (Oliveria et al., 2018).

Los retinoides cosméticos aplicados tópicamente penetran en la epidermis y llega en menor medida hasta la dermis. En la epidermis, los retinoides son los responsables de una exfoliación del estrato córneo y estimulación de la proliferación celular de los queratinocitos vivos, regenerando así la epidermis. Además mejoran la hidratación y textura de la piel, gracias a que reducen la pérdida de agua transepidérmica. Una vez que los retinoides alcanzan la dermis, estimulan los fibroblastos para aumentar la síntesis de elastina y colágeno. Además, disminuyen la degradación del colágeno, por una inhibición de las MMP. Estos procesos se traducen en una mejora de la elasticidad, firmeza y arrugas finas (Michalak et al., 2021).

Por otro lado, los retinoides contribuyen a una correcta distribución de la melanina, igualando así el tono. También, tienen la capacidad de disminuir la pigmentación en un 60%, disminuyendo las hiperpigmentaciones (Zasada y Budzisz, 2019).

En relación a su estructura, debido a los dobles enlaces conjugados que poseen los retinoides, estos son capaces de absorber la radiación UV, reduciendo así el fotoenvejecimiento (Babamiri y Nassab et al., 2010).

Sin embargo, no todos los efectos de los retinoides tópicos son beneficiosos, puesto que pueden producir una irritación en la piel caracterizada por prurito, descamación y sensación de ardor. Para disminuir esta irritación, es aconsejable reducir la concentración de retinoides utilizados, o usar retinoides menos agresivos (Mukherjee et al., 2006). La clasificación de retinoides cosméticos en base a su agresividad es la siguiente: ésteres de retinol < retinol < retinaldehído. Sin embargo, la clasificación en función de su eficacia, sería al contrario (Oliveira et al., 2018). Otro efecto secundario es la fotosensibilización, por lo que se aconseja a los clientes, que eviten una exposición excesiva al sol tras la aplicación de retinoides, o usar protectores solares. Una buena forma de evitar la exposición al sol es el empleo de retinoides antes de dormir. Ambos efectos se mejoran tras una tolerancia de la piel a los retinoides (Mukherjee et al., 2006).

#### 4.2.1.2) Vitamina C

La vitamina C o ácido ascórbico se usa ampliamente como activo en productos tópicos que luchan contra el envejecimiento cutáneo. La vitamina C actúa principalmente mediante tres mecanismos: acción antioxidante, estimulación de la producción de colágeno, y moderador de la melanogénesis (Amore y Benabides, 2018).

Como poder antioxidante, neutraliza los ROS producidos tanto en el envejecimiento intrínseco, como en el fotoenvejecimiento. La vitamina C se considera además un reforzador de la vitamina E (potente antioxidante), actuando conjuntamente frente al daño oxidativo (Caritá et al., 2020). Pero la vitamina C es hidrosoluble, por lo que solo protege a los compartimentos acuosos de la piel, sin embargo, protege a los lípidos de la oxidación tras la regeneración de la vitamina E, principal antioxidante liposoluble. Se consiguen mejores resultados antioxidantes tras una asociación de vitamina C y E (Michalak et al., 2021).

En relación con el colágeno, la vitamina C estimula la síntesis de colágeno I y III, a través de su papel de inducción de la expresión de genes de colágeno y activación de ARNm de colágeno en los fibroblastos. Además, induce la inhibición de las MMP responsables de la degradación de este compuesto, y estabiliza las fibras de colágeno gracias a su papel como cofactor de la prolil y lisil hidroxilasa, enzimas que estabilizan las fibras de colágeno. Esto conlleva a una mejora en la firmeza de la piel y una disminución de las arrugas finas (Michalak et al., 2021).

Numerosos estudios avalan que la vitamina C inhibe la melanogénesis por inhibición de la tirosinasa, reduciendo los niveles de melanina. Por esta acción, se utiliza en numerosos productos como despigmentante frente a manchas seniles o solares (Caritá et al., 2020).

Es importante, en los productos cosméticos, las concentraciones a las que se encuentran los activos. Para que la vitamina C tenga importancia biológica, debe estar presente en una

concentración superior al 8%, pero consigue mejores efectos con una superior al 10%. Una concentración por encima del 20% podría causar irritación en la piel, por lo que el rango más efectivo de concentraciones de vitamina C está entre el 10% y 20% (Al-Niaimi y Chiang, 2017).

#### **4.2.1.3) Vitamina E**

La vitamina E ( $\alpha$ -tocoferol) es una sustancia que se encuentra en numerosas cremas antienvjecimiento de venta libre. Es una vitamina liposoluble, cuya principal acción es la protección frente a la peroxidación lipídica. De esta forma protege a la piel del daño causado por la radiación UV, evitando así el fotoenvjecimiento. Estudios avalan que la interferencia de la vitamina E en la peroxidación lipídica de la membrana de los melanocitos, podría explicar su efecto despigmentante, además, de la inhibición de la melanogénesis (Keen y Hassan, 2016). El  $\alpha$ -tocoferol también disminuye los niveles de MMP-1, reduciendo así la degradación de colágeno, y por tanto mejorando la firmeza de la piel (Silva et al., 2019).

Al igual que la vitamina C, la vitamina E es una sustancia inestable que se oxida cuando se expone a la luz, a una forma inactiva, por lo que es conveniente la aplicación de un protector solar junto con la vitamina E para no disminuir su eficacia (Silva et al., 2019).

#### **4.2.1.4) Niacinamida**

La niacinamida o nicotinamida es la forma activa de la vitamina B3 (niacina). Es precursor de las coenzimas NAD y NADP, cuyos niveles disminuyen con la edad. Estas coenzimas intervienen en la obtención de energía en el interior de las células, y sus formas reducidas (NADH y NADPH) actúan como antioxidantes (Manela-Azulay y Bagatin, 2009).

La aplicación tópica de niacinamida da como resultado un aumento de la síntesis de lípidos intercelulares, estabilizando la función barrera de la piel, reduciendo la pérdida de agua transepidérmica, y por tanto aumentando la hidratación cutánea. De esta forma se consigue una mejora de la textura y aspecto de la piel, y de las arrugas finas generadas por deshidratación cutánea (Bhattacharjee et al., 2020). La apariencia de las arrugas también se mejora con el hecho de que esta vitamina tiene la capacidad de aumentar la síntesis de colágeno en los fibroblastos, y disminuir los GAG que se encuentran aumentados en niveles no funcionales en pieles fotodañadas. Este compuesto activo, también se utiliza como producto despigmentante, gracias a que suprime la transferencia de los melanosomas desde los melanocitos hasta los queratinocitos. Una combinación de estos efectos pueden ayudar a tratar y mejorar la piel envejecida, con productos de venta libre de concentraciones que oscilan entre el 3.5% y el 5% (Manela-Azulay y Bagatin, 2009).

La niacinamida es bien tolerada por la piel, sin causar efectos adversos, por lo que no hay que tener precaución a la hora de su aplicación (Otte et al., 2005).

## **4.2.2) Componentes fisiológicos de la piel**

### **4.2.2.1) Ácido hialurónico**

El HA pertenece a la familia de los GAG de la piel. Como comentamos anteriormente, se trata de un GAG no sulfatado que tiene la capacidad de atrapar hasta 1000 veces su peso en agua, formando soluciones viscosas con propiedades viscoelásticas. Sin embargo, con el envejecimiento cutáneo su disposición y estructura se alteran (Mitura et al.,2020).

Todas las moléculas para poder penetrar en la piel deben de atravesar la barrera cutánea, pero, solo pueden hacerlo moléculas solubles de bajo peso molecular (500 Da), y compuestos lipofílicos. Sin embargo, el HA es un compuesto soluble en agua con un alto peso molecular (1000 kDa), por tanto, tras la aplicación tópica de HA, este se mantiene en la superficie de la piel, aportando una gran hidratación. (Tokudome et al., 2018). En los últimos años, se ha reducido el peso molecular del HA con el objetivo de conseguir una mayor penetración y por tanto mejores efectos, sin embargo, los mejores resultados obtenidos con la disminución del peso molecular, siguen sin poder compararse con los resultados de la inyección de HA, una práctica médica invasiva (Lubart et al., 2019).

Gracias a su gran capacidad de reponer la humedad, da como resultado una mejora en la textura de la piel. Además, la hidratación ralentiza la formación de arrugas y mejora las arrugas finas generadas por el envejecimiento, pues una piel deshidratada acentúa las arrugas ya desarrolladas (Mitura et al.,2020).

### **4.2.2.2) Colágeno**

El colágeno es uno de los principales componentes estructurales de la piel. Sin embargo, con la edad su síntesis se reduce, y su degradación aumenta, disminuyendo así los niveles de colágeno. De esta forma contribuye a la aparición de arrugas y falta de firmeza (Shin et al., 2019).

Con el objetivo de aumentar los niveles de este componente en la piel, se ha introducido el colágeno en numerosas formulaciones de aplicación tópica, sin embargo, al igual que el HA, el colágeno presenta una baja permeabilidad para penetrar en la piel, debido a su alto peso molecular (300 kDa), quedando en la superficie de la piel aportando hidratación. Actualmente, se han desarrollado los denominados colágenos hidrolizados (CH), de un peso molecular mucho menor.

Se ha demostrado en varios estudios que los CH penetran más profundamente en la piel que el colágeno no hidrolizado, pero solo un pequeño porcentaje (Aguirre-Cruz et al., 2020).

La principal acción del colágeno no hidrolizado e hidrolizado en una administración tópica, es su acción hidratante y formadora de película oclusiva, dando como resultado una reducción de la pérdida de agua transepidérmica. La hidratación mejora la textura y las arrugas finas de la piel. Adicionalmente, la oclusión hace que la piel se vea más iluminada y suave. Por otro lado, el porcentaje de CH que consigue penetrar en la piel estimula la proliferación celular y la síntesis de colágeno tipo I, pero como se ha comentado, este porcentaje es muy bajo (Aguirre-Cruz et al., 2020).

Otra acción demostrada en diversos estudios, es el poder antioxidante del CH. Se ha demostrado, que a menor peso molecular, mayor es la capacidad de estabilizar los radicales libres. De esta forma, al igual que todos los antioxidantes, reduce el daño oxidativo y los signos del envejecimiento causados por este mecanismo, ayudando así a la prevención de arrugas, textura rugosa e hiperpigmentaciones (Aguirre-Cruz et al., 2020).

#### **4.2.2.3) Factor de crecimiento**

Los factores de crecimiento (FC) son proteínas reguladoras que ejercen un papel importante sobre los procesos de regeneración y reparación celular. En concreto, el factor de crecimiento de fibroblastos (FCF) es responsable de la proliferación y activación de las células de la piel (De Araújo et al., 2019).

Los FC aplicados tópicamente penetran el estrato córneo, y se unen a sus receptores específicos en los queratinocitos, los cuales liberan más FC que llegan hasta la dermis estimulando a los fibroblastos, células que sintetizan los componentes estructurales de la piel (Fabi y Sundaram, 2014).

La actividad de los FC tras su aplicación en la piel resulta en un engrosamiento epidérmico, regulación positiva de la síntesis de colágeno, y regulación negativa de la degradación de colágeno. De esta forma se mejora la textura y apariencia de la piel con reducción visible de las arrugas (Fabi y Sundaram, 2014).

#### **4.2.2.4) Coenzima Q10**

La coenzima Q10 o también denominada ubiquinona, es el único antioxidante liposoluble sintetizado endógenamente. En la piel, se encuentra en el interior de las células vivas, y en los lípidos que conforman el estrato córneo. La coenzima Q10 es necesaria para la obtención de

energía celular. Durante el proceso de producción de energía celular, la coenzima Q10 se transforma en ubiquinol, quien ejerce la principal acción antioxidante. Sin embargo, este componente, disminuye con la edad y con la influencia de factores externos como la radiación UV, por lo que una aplicación tópica de coenzima Q10 aumentaría los niveles reducidos, disminuyendo el estrés oxidativo, y por tanto los signos, causado por el envejecimiento intrínseco y extrínseco (Knott et al., 2015).

La coenzima Q10 también tiene la capacidad de inhibir a las MMP-1, y estimula la producción de los componentes de la MED. De esta forma, disminuye la profundidad de las arrugas al mejorar la composición de la dermis (Zmitek et al., 2017).

### **4.2.3) Compuestos de la naturaleza**

#### **4.2.3.1) Resveratrol**

El resveratrol es un compuesto que se encuentra en numerosos alimentos como las uvas, el vino tinto, las bayas y otras plantas. Se trata de un antioxidante muy potente, por su acción estimuladora de las sirtuinas, proteínas que disminuye los niveles de ROS producidos por el envejecimiento, y que regenera los daños causados en el ADN. Las sirtuinas disminuyen con la edad, y el resveratrol, como hemos comentado, aumenta sus niveles, ayudando así a luchar contra el envejecimiento cutáneo (Kwon et al., 2017). El resveratrol se considera uno de los antioxidantes más potentes, siendo más potentes que las vitaminas A, C y E, según varios estudios (Pentek et al., 2017).

También actúa como agente despigmentante, puesto que al igual que la vitamina C, inhibe la actividad de la enzima tirosinasa, inhibiendo así la síntesis de melanina. Además, inhibe la actividad del factor de transcripción asociado a microftalmia (regulador de la melanogénesis) (Kwon et al., 2017).

Debido a que el resveratrol presenta afinidad por los receptores estrogénicos localizados en fibroblastos, estimula la proliferación de estas células de la piel y de la síntesis de colágenos tipo I y III. De esta forma se mejora las arrugas finas y la firmeza de la piel (Paladini et al., 2020). Por tanto, se recomienda su aplicación tópica, a mujeres durante la menopausia, periodo durante el cual los niveles de estrógeno se encuentran disminuidos. Adicionalmente, el componente mejora los niveles de hidratación, ya que afecta la producción de GAG responsables de la hidratación de la piel (Igielska-kalwat et al., 2019).

#### 4.2.3.2) *Centella asiática*

La *Centella asiática* (*L.*) *Urban.* es una planta perteneciente a la familia *Apiaceae*. El extracto de *Centella asiática* es una fuente rica en saponinas triterpenoides, flavonoides, ácidos fenólicos, esteroides triterpénicos, aminoácidos y azúcares. Los componentes más importantes son las saponinas triterpenoides, entre estos triterpenos se encuentran el asiaticósido y madecasósido (Ratz-Łyko et al., 2016).

Preparaciones tópicas de extracto de esta planta tienen un efecto antienvjecimiento, gracias a la estimulación sobre la proliferación de los fibroblastos cutáneos, estimulando la producción de colágeno tipo I, el cual disminuye durante el envejecimiento y es responsable de la formación de arrugas (Ratz-Łyko et al., 2016).

Adicionalmente, las formulaciones con extracto de *Centella asiática*, mostraron eficacia para mejorar la humedad de la piel gracias a la presencia de saponinas triterpénicas, una cadena de azúcar, que tiene capacidad de retener agua y formar una capa oclusiva, disminuyendo la pérdida de agua transepidermica (Ratz-Łyko et al., 2016).

#### 4.2.3.3) *Panax ginseng*: ginseng rojo

*Panax ginseng* también conocido como ginseng rojo (GR) es una hierba perenne que pertenece a la familia *Araliaceae*. Se trata de una planta que se utiliza en numerosos preparados con acciones antienvjecimiento evidenciadas en diversos estudios (Kim et al., 2020).

En primer lugar, reduce las arrugas y mejora la firmeza de la piel gracias al aumento de la síntesis de colágeno en los fibroblastos de la piel, y a la inhibición de la actividad de MMP-1, principal colagenasa (Kim et al., 2020).

Por otro lado, mejora la hidratación de la piel, que contribuye a una mejora de la textura, firmeza y disminución de arrugas finas, gracias al aumento de los niveles de AQP3, hialuronano sintetasa 2 (HAS2), filagrina y ceramidas. La AQP3 se encuentra disminuida en pieles secas y envejecidas, por lo que su aumento mejora este signo. La HAS2 es la principal sintetasa de HA en la piel, generando mayores niveles de HA. Y, teniendo en cuenta que los derivados de la filagrina son contribuyentes del NMF, que retiene agua, y las ceramidas son el principal constituyente de la barrera cutánea, el aumento de ambos compuestos mejoran la barrera cutánea y previenen la pérdida de agua transepidermica (Kim et al., 2020).

### 4.2.3.3) Alfa hidroxiácidos

Los alfa hidroxiácidos (AHA) son ácidos orgánicos encontrados en la naturaleza que se utilizan con frecuencia para el cuidado de la piel. Los más conocidos son el ácido glicólico, ácido láctico y ácido cítrico (Babilas et al., 2012).

En concentraciones bajas (4% -10%), son componentes de formulaciones antienvjecimiento de venta libre. Sin embargo, en altas concentraciones (> 20%), estos productos se utilizan como "peelings" químicos para tratar los signos del fotoenvejecimiento (Kornhauser et al., 2010).

Los AHA se encuentran indicados tanto para una hidratación de la piel, como para una exfoliación, como despigmentante y para la reducción de arrugas (Babilas et al., 2012).

Estos ácidos alteran las moléculas de adhesión entre los queratinocitos, mediante la quelación de los iones de calcio. Este hecho lleva a una disminución de las uniones intercelulares, provocando la descamación de las capas superficiales de la epidermis, proceso también denominado exfoliación. De esta forma se da como resultado la eliminación de las células muertas, mejorando el aspecto de la piel (Babilas et al., 2012). Una propiedad adicional es su efecto despigmentante. El mecanismo propuesto de este efecto se debe a la descamación de la epidermis, lo que da como resultado una dispersión más rápida de la melanina. Sin embargo, se ha evidenciado que los AHA son capaces de inhibir a la tirosinasa, disminuyendo la melanogénesis (Kornhauser et al., 2010). Otro efecto epidérmico, es el aumento la hidratación y turgencia de la piel por retención de agua, por lo que son una buena opción para pieles secas (Babilas et al., 2012).

Además de los efectos epidérmicos, los AHA también inducen cambios dérmicos, pero estos tardan meses en hacerse visibles. Diferentes estudios demuestran que induce la proliferación de fibroblastos, la síntesis de colágenos y GAG, mejorando la firmeza, textura y arrugas de la piel envejecida (Babilas et al., 2012).

Al igual que los efectos resultantes, los efectos secundarios asociados dependen de la concentración del preparado utilizado. Una irritación de la piel, y fotosensibilización son los principales efectos secundarios de la aplicación tópica de AHA. Por esta razón, es recomendable el uso de protector solar diariamente (Kornhauser et al., 2010).

#### **4.2.3.5) Ácido ferúlico**

El ácido ferúlico es un tipo de ácido fenólico que se encuentra en diversos tejidos vegetales, mayoritariamente en granos de trigo, cebada, centeno y avena (Przybylska-balcerek y Stuper-szablewska, 2019).

Este compuesto se trata de un compuesto activo con capacidad antioxidante, gracias a la inhibición de la formación de ROS y neutralización de radicales libres. De esta forma, el ácido ferúlico protege a las estructuras de la piel del daño oxidativo, mejorando los signos visibles del envejecimiento cronológico y fotoenvejecimiento (Zduńska et al., 2018). Además de su efecto protector, varios estudios han evidenciado que su aplicación tópica estimula la síntesis de fibras de colágeno y elastina, mejorando la firmeza, elasticidad y arrugas de la piel (Przybylska-balcerek y Stuper-szablewska, 2019).

Además el ácido ferúlico se aplica en formulaciones tópicas como despigmentante, gracias a su capacidad de inhibir la actividad de la tirosinasa y la proliferación melanocítica (Zduńska et al., 2018).

#### **4.2.3.6) Ácido kójico**

El ácido kójico es un metabolito natural producido por hongos. Se trata de un efectivo despigmentante, utilizado en hiperpigmentaciones a causa del envejecimiento intrínseco o el fotoenvejecimiento. Esta acción despigmentante, se debe a su acción inhibitoria sobre la tirosinasa, y por tanto de la síntesis de melanina. La tirosinasa posee iones de cobre en su sitio activo, y estos son necesarios para la acción de la enzima, sin embargo, el ácido kójico, captura los iones de cobre, impidiendo que actúe la tirosinasa (Saeedi et al., 2019).

#### **4.2.4) “Efecto botox”: inhibidores de neurotransmisores**

Los fibroblastos que se hallan en la dermis se contraen y se relajan durante los movimientos, pero con el tiempo y la repetición de los movimientos, estas células dérmicas dejan de relajarse y la piel queda contraída dando lugar a una arruga de expresión (Martínez y Hernández, 2015).

La inhibición de la contracción muscular es una diana para reducir las arrugas de expresión. El activo más conocido capaz de realizar este proceso es la toxina botulínica, sin embargo, su aplicación es una práctica médica invasiva. Desde la oficina de farmacia, se puede recomendar como alternativa a la toxina botulínica, la aplicación tópica de compuestos activos con “efecto botox” (Martínez y Hernández, 2015).

#### 4.2.4.1) Argireline®

Argireline®, también conocido como acetil hexapéptido-3, cuyo mecanismo de acción es el impedimento de la liberación de acetilcolina y por lo tanto, inhibe la contracción muscular. A diferencia de la toxina botulínica, el efecto no es irreversible. Su principal efecto es por tanto antiarrugas, sin embargo se ha demostrado también un efecto humectante en todos los estudios realizados (Schagen, 2017).

#### 4.2.4.2) Antagonistas del receptor de la acetilcolina

Como antagonistas del receptor de la acetilcolina en la membrana postináptica, se encuentra por un lado SYN-AKE® o también denominado tripéptido-3, un péptido que imita el efecto de waglerin-1, un péptido perteneciente al veneno de víbora *Tropidolaemus wagleri*; y por otro lado, Vialox® o pentapéptido-3. Ambos péptidos impiden la acción de la acetilcolina, y por tanto inducen una relajación muscular, que resulta en una reducción de las arrugas de la piel (Schagen, 2017).

Mientras que Vialox® proporciona mejoras a largo plazo, SYN-AKE® ha demostrado mejoras tanto inmediatas como a largo plazo, en las arrugas finas y gruesas (Schagen, 2017).

#### 4.2.4.3) Leuphasyl®

El pentapéptido-18 o Leuphasyl®, se trata de un péptido que imita el mecanismo de acción de las encefalinas, sustancias que inhiben la liberación de acetilcolina. Como el resto de péptidos mencionados que inhiben la acción de acetilcolina, este reduce las arrugas de la piel, pero adicionalmente, ha demostrado eficacia en el aumento de la hidratación de la piel y mejora de la firmeza (Schagen, 2017).

### 4.3. Recomendaciones sobre el envejecimiento cutáneo

Desde la oficina de farmacia es importante recomendar el tratamiento tópico más idóneo para cada individuo, con el fin de tratar el envejecimiento cutáneo. Para ello, debemos de identificar los objetivos del paciente, para así indicar el preparado tópico que contengan los activos anti envejecimiento más eficaces (Azcona, 2004).

Sin embargo, también es importante recomendar hábitos saludables (Tabla 3) para prevenir y tratar, en la medida de lo posible, la aparición de los signos del envejecimiento en la piel (Azcona, 2004).

### Recomendaciones de hábitos de vida saludable

- Evitar la cocción de productos cárnicos mediante procesos de freír o asar.
- Evitar alimentos procesados.
- Dieta equilibrada rica en vegetales y frutas, por tanto, rica en antioxidantes.
- Hidratación del organismo: ingesta 2 l de agua al día.
- Evitar fumar.
- Descanso nocturno.

**Tabla 3:** Recomendaciones de hábitos saludables para el tratamiento del envejecimiento cutáneo.

#### 4.3.1) Recomendaciones dietéticas

La ciencia ha demostrado que llevar malos hábitos alimenticios favorece el envejecimiento cutáneo, por lo que se recomienda una dieta saludable y nutrición equilibrada (Cao et al., 2020).

Una dieta rica en azúcares aumenta los niveles de azúcar en sangre, resultando en la acumulación de AGE en la piel, que como comentamos anteriormente, afecta la función de las proteínas dérmicas como el colágeno y la elastina, generando flacidez. Además, ya existen productos con altos contenido en AGE, como aquellos productos alimenticios ya preparados, y productos cárnicos ricos en grasas, que si además se cocinan mediante métodos de calor seco como freír o asar, se aumentan aún más los niveles de AGE. Por lo tanto se recomienda limitar la ingesta de alimentos ya procesados con altos niveles de AGE, y productos cárnicos cocinados mediante métodos de calor seco (Katta et al., 2020).

El consumo de antioxidantes, ya sea por consumo en la dieta, o por suplementación, es indispensable para el correcto funcionamiento de nuestro organismo, pero además mejora el daño oxidativo causado por ROS en la piel, por lo que ayuda a prevenir el envejecimiento cutáneo (Cao et al., 2020). Una dieta basada en frutas y verduras es la mejor forma de asegurar el consumo de antioxidantes (Krutmann et al., 2017).

Además, cabe recalcar la hidratación diaria a base de ingesta de agua, pues una falta de ella refleja en la piel deshidratación, favoreciendo los signos del envejecimiento de la piel. Se recomienda la toma de mínimo 2 litros de agua al día para una hidratación superficial y profunda de la piel (Cao et al., 2020).

### **4.3.2) Tabaco**

Para no promover la aparición de los signos del envejecimiento cutáneo, se recomienda no fumar (Azcona, 2004). El tabaco en la epidermis, tiene un efecto tóxico sobre los queratinocitos, disminuyendo el grosor de la epidermis, y acelera la pigmentación de la piel (Cao et al., 2020). En la dermis origina una toxicidad en los fibroblastos, generando fibroblastos con características similares a los senescentes. Además se produce un aumento de MMP-1, reduciendo así los niveles de colágeno dérmico. Finalmente, fumar resulta en manifestaciones visibles como una piel arrugada y sin luminosidad. Las arrugas son más evidentes en el labio superior de la boca y en los ojos (Krutmann et al., 2017).

### **4.3.3) Descanso nocturno**

Tener un buen descanso nocturno es esencial para tener una buena apariencia en la piel. Mientras dormimos, las células crecen y se renuevan, por lo que una mala higiene del sueño conduce a una disfunción celular de la piel, afectando así a esta (Sant'Anna, 2018).

## ■ 5. CONCLUSIONES

El envejecimiento de la piel es un problema que preocupa a una gran parte de la población, la cual desea disminuir o retrasar la aparición de los signos visibles del envejecimiento, buscando una apariencia joven. Para ello, el farmacéutico desde la oficina de farmacia, tras una consulta farmacéutica individualizada, puede ofrecer diferentes recomendaciones y tratamientos según los objetivos del paciente:

- Teniendo en cuenta que el 80% del envejecimiento cutáneo se debe a la radiación UV proveniente del sol, el primer consejo que se le debe de comunicar al paciente es la protección frente a la radiación UV, no solo con un fin estético, sino además, con el objetivo de evitar enfermedades como el cáncer de piel. Para ello es importante el uso de protectores solares diariamente.
- La prevención del envejecimiento acelerado de la piel se lleva a cabo mediante la aplicación tópica de antioxidantes (vitamina C, vitamina E, coenzima Q10, ácido ferúlico, resveratrol). Los antioxidantes protegen tanto de las ROS causadas por envejecimiento extrínseco, como las liberadas por el envejecimiento cronológico en nuestro organismo.
- Para tratar los signos del envejecimiento que tanto preocupa a la población se aconseja, la aplicación de los activos tópicos más idóneos para el paciente:
  - El principal mecanismo para tratar las arrugas es la regeneración del colágeno, mediante la aplicación tópica de retinoides, vitamina C, niacinamida, factores de crecimiento, resveratrol, ácido ferúlico, alfa hidroxiácidos, coenzima Q10, *Centella asiática* o *Panax ginseng*. Los regeneradores de colágeno, también mejoran la firmeza de la piel.
  - Es importante tener una piel hidratada, pues la sequedad acentúa las arrugas finas de la piel. Con este fin, se puede aplicar HA y colágeno que tienen un gran efecto hidratante, mejorando visiblemente las finas arrugas. Los retinoides, alfa hidroxiácidos, resveratrol y extractos de *Centella asiática* o *Panax ginseng*, también poseen efectos hidratantes.
  - Para reducir las arrugas de expresión, se pueden aplicar compuestos activos que inhiben la neurotransmisión en el músculo, relajándolo, y por tanto, reduciendo las arrugas visibles. Estos componentes se conocen como “efecto botox”, entre los que se encuentran: Argireline®, Leyphasyl®, SKYN-AKE® y Vialox®.

- Un signo muy visible en la piel a causa del fotoenvejecimiento, son las hiperpigmentaciones, las cuales se trata con despigmentantes tópicos: retinoides, ácido kójico, ácido ferúlico, vitamina C, niacinamida, resveratrol y vitamina E.
  
- No fumar, descanso nocturno, buena hidratación y, mantener una dieta equilibrada sin excesos de azúcar y productos cárnicos fritos, asados o a la brasa, son recomendaciones de hábitos de vida saludable imprescindibles para tratar y prevenir el envejecimiento cutáneo.

## ■ 6. BIBLIOGRAFÍA

- Aguirre-Cruz G, León-López A, Cruz-Gómez V, Jiménez-Alvarado R, Aguirre-Álvarez G. Collagen Hydrolysates for Skin Protection: Oral Administration and Topical Formulation. *Antioxidants (Basel)*. 2020; 9(2): 181.
- Al-Niaimi F, Chiang NZY. Topical Vitamin C and the skin: mechanisms of action and Clinical applications. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2017; 10(7): 7-10.
- Al-Nuaimi Y, Sherratt MJ, Griffiths CEM. Skin health in older age. *Maturitas*. 2014; 79(3): 256-64.
- Amores CC, José P, Benavides H. Activos antioxidantes en la formulación de productos cosméticos antienvjecimiento. *Ars Pharmaceutica*. 2018; 59(2): 77-84.
- Azcona L. Selección de activos. *Farmacia Profesional*. 2004; 18 (1): 50-55.
- Babamiri K, Nassab R. Cosmeceuticals : The Evidence Behind the Retinoids. *Aesthet. Surg. J* 2010; 30(1): 74–77.
- Babilas P, Knie U, Abels C. Cosmetic and dermatologic use of alpha hydroxy acids. *JDDG*. 2012; 10(7): 488-491.
- Baumann L. Skin ageing and its treatment. *J pathol*. 2007; 211(2): 241-251.
- Bhattacharjee S, Beck-broichsitter M, Banga AK. In Situ Gel Formation in Microporated Skin for Enhanced Topical Delivery of Niacinamide. *Pharmaceutics*. 2020; 12(5): 472.
- Cao C, Xiao Z, Wu Y, Ge C. Diet and Skin Aging-From the Perspective of Food Nutrition. *Nutrients*. 2020; 12(3): 870.
- Caritá AC, D M, Fonseca-santos B, Shultz JD, Michniak-kohn B, Chorilli M, et al. Vitamin C: One compound, several uses. Advances for delivery, efficiency and stability. *Nanomedicine Nanotechnology, Biol Med*. 2020; 24: 102-117.
- Cossetim TL, Portela TM, Machado MB, Dreilich KS, Deuschle VC. Vitamina A. Uso de vitamina c em cosméticos. 2009.
- De Araújo R, Lôbo M, Trindade K, Silva DF, Pereira N. Fibroblast Growth Factors : A Controlling Mechanism of Skin Aging. *Skin Pharmacol Physiol*. 2019; 32(5): 275-82.
- Draelos ZD. The latest cosmeceutical approaches for anti-aging. *J Cosmet Dermatol*. 2007; 6(1): 2-6.
- Fabi S, Sundaram H. The Potential of Topical and Injectable Growth Factors and Cytokines for Skin Rejuvenation. *Facial Plast Surg*. 2014; 30(2): 157–171.
- Gabros S, Nessel TA, Zito PM. Protectores solares y fotoprotección. *StatPearls [Internet]*. 2020.
- Ganceviciene R, Liakou AI, Theodoridis A, Makrantonaki E, Zouboulis CC. Skin anti-aging strategies. *Dermato-endocrinology*. 2012; 4(3): 308–319.
- Goldman, Lee, MD. Goldman-Cecil. Tratado de medicina interna. 25° ed. España: Elsevier; 2017.

- González-Guerra E, Errasti Alcalá T, Guerra-Tapia A. Envejecimiento cutáneo: causas y tratamiento. *Más dermatología*. 2017; 29: 4-12.
- Henderson, G., Flower, R., Loke, Y., Ritter, J., MacEwan, D., & Rang, H. *Rang Y Dale. Farmacología*. 9º ed. España: Elsevier; 2020.
- Hun D, Oh J, Ho J. Glycosaminoglycan and proteoglycan in skin aging. *J Dermatol Sci*. 2016; 83(3): 174-81.
- Igielska-kalwat J, Firlej M, Lewandowska A, Biedziak B. In vivo studies of resveratrol contained in cosmetic emulsions. *Acta Biochim. Pol*. 2019; 66(3): 371-374.
- Kammeyer A, Luiten RM. Oxidation events and skin aging. *Ageing Res Rev*. 2015; 21: 16-29.
- Katta R, Perez Ariadna, Tantry E. An Anti-Wrinkle Diet: Nutritional Strategies to Combat Oxidation, Inflammation and Glycation. *Skin Therapy Lett*. 2020; 25(2): 3308.
- Kazanci, A., Kurus, M. y Atasever, A. Análisis de cambios en la piel por envejecimiento. *Skin Res Technol*. 2017; 23(1): 48-60.
- Keen MA, Hassan I. Vitamin D in dermatology. *Indian Dermatol Online J*. 2016; 7(4): 311–315.
- Kim YH, Park HR, Cha SY, Lee SH, Jo JW, Go JN, et al. Effect of red ginseng NaturalGEL on skin aging. *J Ginseng Res*. 2020; 44(1): 115-122.
- Knott A, Smuda C, Sperling G, Vogelsang A, Schwengler H, Kristof S, et al. Topical treatment with coenzyme Q10-containing formulas improves skin 's Q10 level and provides antioxidative effects. *Biofactors*. 2015; 41(6): 383-390.
- Kohl E, Steinbauer J, Landthaler M, Szeimies R. Skin ageing. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerreol*. 2011; 25(8): 873-84.
- Kornhauser A, Coelho SG, Audiencia VJ. Applications of hydroxy acids : classification, mechanisms, and photoactivity. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2010; 3: 135-142.
- Krutmann J, Bouloc A, Sore G, Bernard BA, Passeron T. The skin aging exposome. *J Dermatol Sci*. 2017; 85(3): 152-161.
- Kumari S, Tien Guan S, Kumar N, Hemant K. Melanogenesis Inhibitors. *Acta DV*. 2018; 98(10): 924-931.
- Kwon S, Choi H, Kang Y, Park K. Depigmenting Effect of Resveratrol Is Dependent on FOXO3a Activation without SIRT1 Activation. *Int. J. Mol. Sci*. 2017; 18(6): 1213.
- Lan CCE, Hung YT, Fang AH, Ching-Shuang W. Effects of irradiance on UVA-induced skin aging. *J Dermatol Sci [Internet]*. 2019; 94(1): 220-228.
- Lubart R, Yariv I, Fixler D, Lipovsky A. Topical Hyaluronic Acid Facial Cream with New Micronized Molecule Technology Effectively Penetrates and Improves Facial Skin Quality: Results from In-vitro, Exvivo, and In-vivo (Open-label) Studies. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2019; 12(10): 39-44.
- Manela-Azulay M, Bagatin E. Cosmeceuticals vitamins. *Clin Dermatol*. 2009; 27(5): 469-74.
- Marieb. *Anatomía y fisiología humana*. 9º ed. Madrid: Pearson; 2009.

- Martínez MA, Hernández EM. Aproximación al tratamiento del envejecimiento cutáneo. *Ars Pharm.* 2015; 56(4): 183-91.
- Michalak M, Pierzak M, Kr B, Suliga E. Bioactive Compounds for Skin Health : A Review. *Nutrients.* 2021; 13(1): 203.
- Mitura S, Sionkowska A, Jaiswal A. Biopolymers for hydrogels in cosmetics : review. *J Mater Sci Mater Med.* 2020; 31(6): 50.
- Mukherjee S, Date A, Patravale V, Korting HC, Roeder A, Weindl G. Retinoids in the treatment of skin aging: an overview of clinical efficacy and safety. *Clinical Interventions in Aging.* 2006; 1(4): 327–348.
- Oliveira CDL, Ferro CS, Longati K, Victoria S, Honda T, Antunes VMDS et al. A evolução da molécula de vitamina A utilizada em formulações cosmeceúicas. *Braz. J. Nat. Sci.* 2018; 1(1): 18-34.
- Otte N, Borelli C, Korting HC. Nicotinamide–biologic actions of an emerging cosmetic ingredient. *Int J Cosmet Sci.* 2005; 27(5): 255-261.
- Paladini AM, Lopes TD, Machado KE. Benefícios do resveratrol como ativo cosmético na prevenção do envelhecimento cutâneo. 2020; 3(4): 319-328.
- Parrado C, Philips N, Gilaberte Y, Juarranz A, González S. Oral photoprotection: Effective agents and potential candidates. *Front Med (Lausana).* 2018; 5: 188.
- Pentek T, Newenhouse E, O'Brien B, Chauhan AS. Development of a Topical Resveratrol Formulation for Commercial Applications Using Dendrimer Nanotechnology. *Molecules.* 2017; 22(1): 137.
- Prieto C, Marchiori R. Queratosis actínicas: revisión de aspectos clínicos, dermatoscópicos y terapéuticos. *An Bras Dermatol.* 2019; 94(6): 637–657.
- Przybylska-balcerek A, Stuper-szablewska K. Phenolic acids used in the cosmetics industry as natural antioxidants. 2019; 4(25): 24-32.
- Ratz-Łyko A, Arct J, Pytkowska K. Moisturizing and Antiinflammatory Properties of Cosmetic Formulations Containing Centella asiatica Extract. *Indian J Pharm Sci.* 2016; 78(1): 27–33.
- Rittié L, Fisher GJ. Natural and Sun-Induced Aging of Human Skin. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2015; 5(1): 153-170.
- Saeedi M, Eslamifar M, Khezri K. Kojic acid applications in cosmetic and pharmaceutical preparations. *Biomed. Pharmacother.* 2019; 110: 582-593.
- Sant'Anna FA. Beyond photoaging : additional factors involved in the process of skin aging. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2018; 11: 437–443.
- Schagen SK. Topical Peptide Treatments with Effective. *Cosméticos.* 2017; 4(2): 16.
- Shanbhag S, Nayak A, Narayan R, Yogendra U, Id N. Anti-aging and Sunscreens : Paradigm Shift in Cosmetics. *Adv Pharm Bull.* 2019; 9 (3): 348–359.
- Shin J, Kwon S, Choi J, Na J, Huh C. Molecular Mechanisms of Dermal Aging and Antiaging Approaches. *Int J Mol Sci.* 2019; 20(9): 2126.

- Silva S, Ferreira M, Oliveira AS, Magalhaes C, Sousa M.E, Pinto M, Sousa Lobo J.M and Almeida I.F. Evolution of the use of antioxidants in anti-ageing cosmetics. *Int J Cosmet Sci.* 2019; 41(4): 378–386.
- Sondenheimer K, Krutmann J. Novel means for photoprotection. *Front Med.* 2018; 5: 162.
- Spada, Barnes M, Greive A. Skin hydration is significantly increased by a cream formulated to mimic the skin's own natural moisturizing systems. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2018; 11: 491–497.
- Tokudome Y, Komi T, Omata A, Sekita M. A new strategy for the passive skin delivery of nanoparticulate, high molecular weight hyaluronic acid prepared by a polyion complex method. *Sci Rep.* 2018; 8: 2336.
- Zasada M, Budzisz E. Retinoids : active molecules influencing skin structure formation in cosmetic and dermatological treatments. *Postepy Dermatol Alergol.* 2019; 36(4): 392-397.
- Zduńska K, Dana A, Kolodziejczak A, Rotsztejn H. Antioxidant Properties of Ferulic Acid and Its Possible Application. *Skin Pharmacol Physiol.* 2018; 31(6): 332-336.
- Zmitek K, Pogac T, Mervic L, Zmitek J. The effect of dietary intake of coenzyme Q10 on skin parameters and condition: Results of a randomised, placebo-controlled, double-blind study. *BioFactors.* 2017; 43(1): 132-140.